Médicaments :
Pour le meilleur ...
et pour le pire.

Sneyers Barbara
Pharmacien
Pharmalouvain
Novembre 2008

Patient alcoolique et cirrhotique.

Présentation du patient.

- Patient:
  - Homme 50 ans, vit seul, divorcé
  - Habitudes alimentaires: tabac - / alcool + (1 bouteille de vodka/jour)
- Motif admission:
  - Hématémèse, confusion importante.
- Antécédents:
  - Cirrhose Child B
  - Ulcères gastriques
- Traitement (selon médecin traitant):
  - Inderal 40 mg 1x/j, Aldactone 100 mg 1x/j, Lasix 40 mg 1x/j, Bifiteral 15 ml 3x/j, Befact forte 1x/j.
- Examens prescrits:
  - Gastroscopie : montre des varices œsophagiennes hémorragiques.

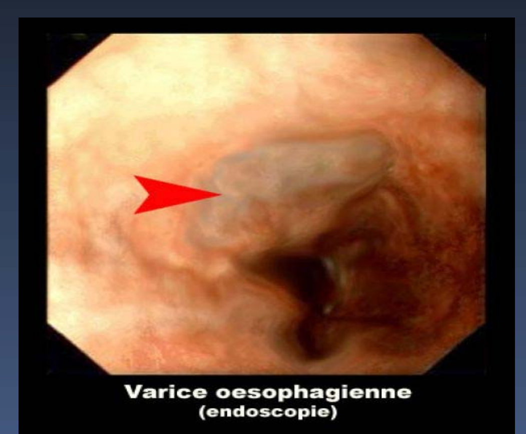
Compliance?

Traitement selon le médecin traitant	Traitement selon le patient
Inderal 40 mg 1x/j	**Pas pris car «pour la tension» et n'estime pas avoir d'HTA**
Aldactone 100 mg 1x/j	**OK Quelques oublis…**
Lasix 40 mg 1x/j	
Bifiteral 15 ml 3x/j	**Pas pris car «diarrhées importantes» et très cher**
Befact forte 1x/j	**Pas pris car trop cher et pas remboursé**

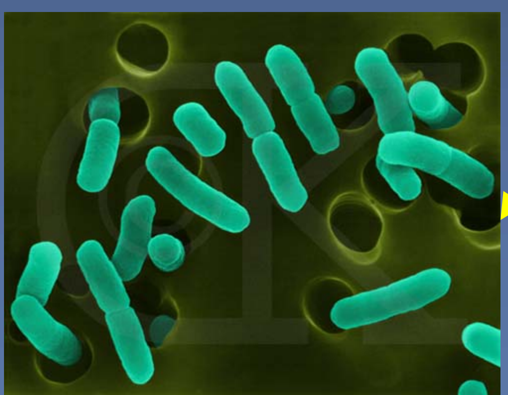
Rappel: Complications de la cirrhose.

Cirrhose

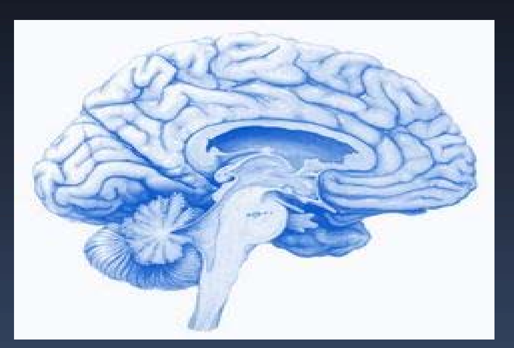
VARICES OESOPHAGIENNES



PERITONITES (PSB)
SEPSIS



ENCEPHALOPATHIE



ASCITE



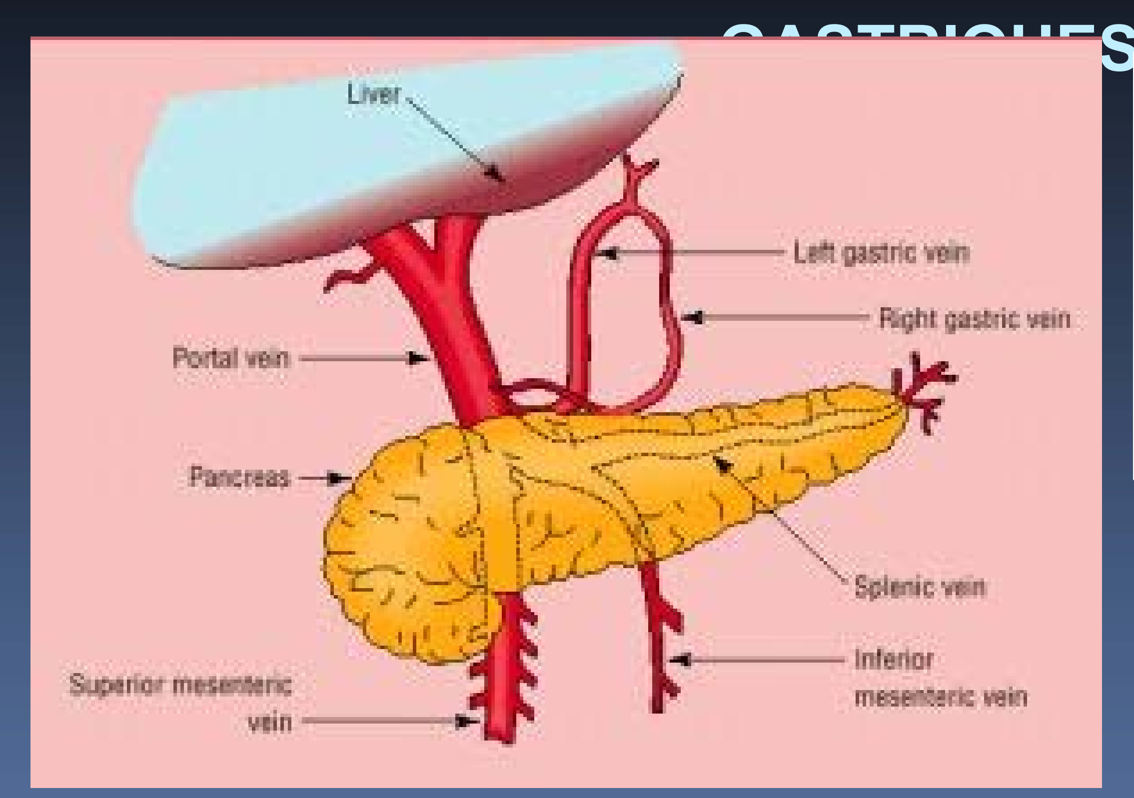
Syndrome HEPATO-RENAL



Carcinome Hépato-cellulaire

Rappel: Complications de la cirrhose.

A. VARICES OESOPHAGIENNES ET GASTRIQUES.

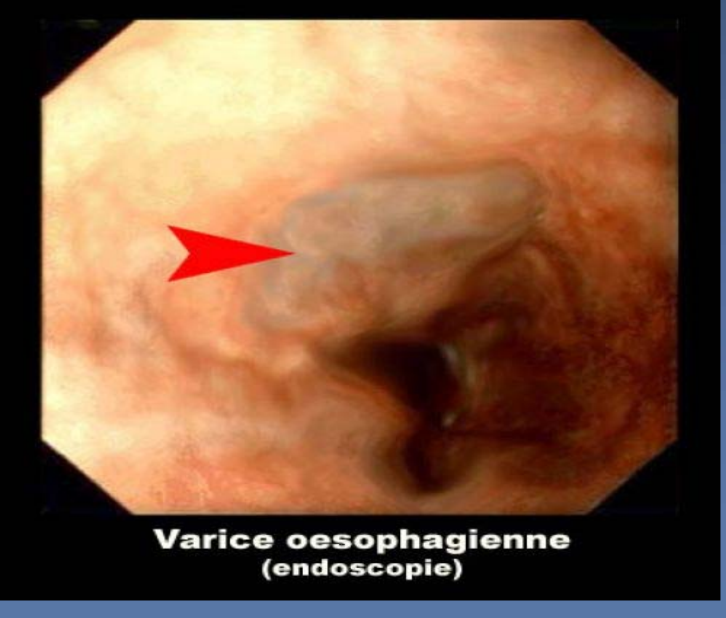


Hypertension portale
↓
Collatérales porto-sytémiques
↓
Shunt porto-sytémique et
↓ Circulation intra hépatique

Mortalité importante!

Patients avec varices
→ 30% risque de saignement
Patients ayant saigné
→ 70% risque de saignement

30-50% décès



Rappel: Utilisation des β-bloquants chez le cirrhotique.

❑ **Mécanisme d'action:**

- Vasoconstriction splanchnique
- ↓ Débit cardiaque

} ↓ pression portale

❑ **Effets:**

- ↓ risque de saignement des varices gastriques et œsophagiennes

→prévention 1aire : OR= 0,54 ; 95% CI 0,39-0,74

- ↓ mortalité

→prévention 1aire : OR= 0,75 ; 95% CI 0,57-1,06

→prévention 2aire : OR= 0,4 ; 95% CI 0,30-0,54

❑ **Mode d 'emploi:**

- β-bloquants **non cardio-sélectifs** → Nadolol (CORGARD®) et Propranolol (INDERAL®)
- **Posologie:**
  - Dose initiale: Propranolol 40 mg 2x/j ou Nadolol 40 mg 1x/j
  - Augmentation progressive → objectifs/tolérance (x2 dose jusqu'à objectifs)
  - Penser aux libérations prolongées → Facilité pour le patient

(1) De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension - JHepatol 2005;43:167-176.

Rappel: Complications de la cirrhose.
B. ASCITE.

- **Définition:**

  Excès de fluides dans la cavité péritonéale

  → distention abdominale

- ***Physiopathologie:***

→ Rétention hydro sodée

- ***Objectifs de traitement:***

→ Comfort et qualité de vie

→ Pas d'impact sur le pronostic



Causes of ascites

Portal hypertension
- Cirrhosis of liver
- Congestive heart failure
- Constrictive pericarditis
- Budd-Chiari syndrome
- Inferior vena cava obstruction

Hypoalbuminaemia
- Nephrotic syndrome
- Protein losing enteropathy

Neoplasms
- Peritoneal carcinomatosis
- Pseudomyxoma

Miscellaneous
- Pancreatic ascites
- Nephrogenic ascites (associated with maintenance haemodialysis)
- Myxoedema
- Meigs's syndrome

Rappel: Utilisation des diurétiques chez le cirrhotique.

- **<u>Mécanisme d'action / Indication:</u>**
  - o ↑ Natriurèse et diurèse → ↓ Ascite
  - o Utilisé chez les patients chez qui la restriction Na est insuffisante
    → Tt de 2nde ligne

- **<u>Mode d'emploi:</u>**
  - o ***<u>Posologie:</u>*** En fonction du degré d'ascite→ 1x/semaine à +sieurs x/jour
  - o **<u>Objectifs</u>**: → Amélioration clinique et poids.
  - ▫ Se peser régulièrement
    → ↓ max 0,5 kg /jour /↓ max 1 kg/jour si oedèmes
  - ▫ Arrêt des diurétiques si:
    - troubles électrolytiques
    - encéphalopathie hépatique

	Spironolactone (ALDACTONE ®)	Furosémide (LASIX ®)
Mécanisme	Bloque les Rc de l'aldostérone du tube distal	Bloque réabsorption Na au niveau de l'anse de Henle
Comment?	Monothérapie Bithérapie avec Furosémide	Bithérapie avec Aldactone
Dose	50-400 mg 1x/j	40 mg 1x/sem à 240 mg (en +sieurs doses)/j

Rappel: Complications de la cirrhose.
C. ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE.

- ***Définition:***

  Syndrome caractérisé par des modifications de l'état de conscience et du comportement, des changements de personnalité, des signes neurologiques et changements à l'EEG

- ***Relation avec NH_3 sérique***

  Autres coupables? :

  →GABA, mercaptans, Mn…

- ***Réversible le + souvent***

- ***Signe de gravité***

- ***Caractéristiques:***

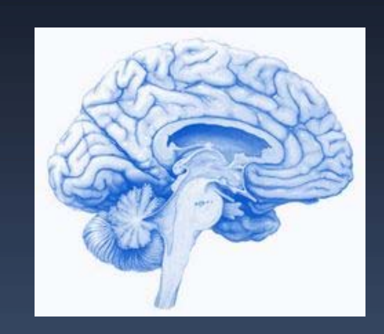
-Conscience altérée→ Coma

-Léthargie, Somnolence, Confusion

-Hypo ou hyperréactivité

-Réflexes musculaires non coordonnés

-Hypertonie extra-pyramidale



Events precipitating hepatic encephalopathy in cirrhotic patients

Electrolyte imbalance
- Diuretics
- Vomiting
- Diarrhoea

Gastrointestinal bleeding
- Oesophageal and gastric varices
- Gastroduodenal erosions

Drugs
- Alcohol withdrawal
- Benzodiazepines

Infection
- Spontaneous bacterial peritonitis
- Urinary
- Chest

Constipation
- Dietary protein overload

Rappel: Utilisation du Lactulose chez le cirrhotique.

- **Mécanisme d’action:**
- Fermentation du lactulose par les bactéries de l’intestin
  → Acidification au niveau intestinal
  → NH_3 est transformé en NH_4^+: ↓ absorption NH_3
- ↓ Production de NH_3 par les bactéries du TD
  ⇒ ↓ Risque d’encéphalopathie/coma hépatique

- **Remboursement:**
  - Seulement sous la forme de Bifiteral® (pas Duphalac ®) et de Portolac ®
  - Catégorie B (7 € 36 → 1 € 84)
  - Critère:
    - insuffisance hépatique et/ou cirrhose
    - traitement instauré durant hospitalisation

- **Mode d’emploi:**

  Posologie:
  - Initiale: **30-50 ml 3x/j**
  - Titrer jusque **2-3 selles molles/j**

  E2:
  - Diarrhées, ballonnements, inconfort…
  - Déshydratation, troubles électrolytiques (↓K^+, ↑Na^+)

Quelques conseils…

Médicament	Dose et Moment de prise	Conseils au patient
Inderal	40 mg <u>2</u>x/j	•Médicament essentiel de la thérapie: ↓ récidives d'hémorragies des varices digestives +↑ survie •Dose plus élevée qu'à l'arrivée et celle-ci sera **progressivement augmentée** (libérations prolongées?) •**Ne pas arrêter brutalement** •Prévenir le médecin traitant si **palpitations, vertiges, hypotension importantes/invalidantes** •Pour éviter hypotension orthostatique: **- Ne pas se lever brutalement** -Prise **au repas** si hypotensions importantes
Lasix	40 mg 1x/j A jeûn Le matin	•Médicament pour **réduire l'ascite** •**Se peser** régulièrement → Prévenir le médecin traitant si **>2 kg sur 1 semaine** •Prévenir le médecin si signes de **déshydratation** •**Précautions durant périodes chaudes ou d'efforts intenses** •Prévenir le médecin si signes de **déshydratation, troubles pour uriner, hypotension, troubles de l'ouïe**
Aldactone	100 mg 1x/j	+-Idem

Quelques conseils…

Médicament	Dose Moment de prise	Conseils au patient
Bifiteral	15 ml 3x/j Puis jusqu'à avoir 2 selles molles /jour	•Médicament pour la réduire la **confusion et la somnolence** occasionnelle liée au foie •Ne pas prendre si **diarrhées +++** •Prévenir le médecin si signes de déshydratation
Befact forte	1x/j	•Vitamine pour carrence •Prévient les problèmes neurologiques liés à la carrence

Patient insuffisant cardiaque.

Présentation du patient.

- **Patient:**
  - Homme, 71 ans, vit avec son épouse au domicile.
  - Habitudes alimentaires: « aime faire bonne chère… »

- **Motif d'admission:**
  - Essoufflement, dyspnée, fatigue importante, difficultés à la marche.

- **Antécédents:**
  - IC
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Infarctus du myocarde récent

- **Examens prévus:**
  - → Echographie cardiaque (Fej<40% → IC systolique)
  - → Clinique:

    Œdèmes, dyspnée importante, oligurie, tachycardie, épanchement pleural
  - → Radio thorax: cardiomégalie, épanchement pleural
  - → ECG: Tachycardie sinusale

Présentation du patient (suite).

- **<u>Traitement R/ par le médecin traitant:</u>**
  - Kredex 6,25 mg 2x/j
  - Coversyl 10 mg 1x/j
  - Aldactone 25 mg 1x/j
  - Lasix 40 mg 1x/j
  - Cardioaspirine 100 mg 1x/j
  - Methotrexate 7,5 mg 1x/semaine

Causes précipitant l'insuffisance cardiaque.

- Arythmies (ex: fibrillation auriculaire)
- Infections (ex: pneumonie)
- Infarctus du myocarde
- Angor
- Anémie
- Excès d'alcool
- Iatrogénique: médicaments, apports liquidiens importants
- Mauvaise compliance médicamenteuse du patient
- Troubles thyroidiens
- Embolies pulmonaires
- Grossesse

Médicaments associés aux décompensations cardiaques.

- <u>Effets inotropes négatifs:</u>
  - Anti arythmiques (disopyramide, flecaïnide…)
  - β-bloquants
  - Antagonistes calciques
- <u>Cardiotoxiques:</u>
  - Doxorubicine
  - Daunomycine
  - Cyclophosphamide
- <u>Rétention hydro-sodée:</u>
  - AINS (COX 1 et 2)
  - Glitazones
  - Glucocorticoïdes
  - Androgènes / Œstrogènes
  - Salicylés hautes doses
  - Médicaments à fortes teneur Na+

<u>Utilisation d'AINS dans l'IC:</u>

* ↑ **du risque d'hospitalisation** pour IC

→ patients sans antécédents d'IC

*OR = 2,1 (IC à 95% 1,2 - 3,3)

→ patients avec antécédents d'IC

*OR = 10,5 (IC à 95% 2,5 - 44,9)

* AINS de **longue demi-vie** ou **doses +++**

⇒ ↑ risque décompensation cardiaque

*J. Page et D. Henry - Consumptions of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An unrecognized public health problem – Arch Intern Med **160** : 777-784 - 2000*

Compliance?

Tt R/ par le médecin	Tt selon le patient
Kredex 6,25 mg 2x/j	« Depuis que j'ai pris ce médicament je suis fatigué…alors je l'ai arrêté »
Coversyl 10 mg 1x/j	« Ma tête tourne et cela me gêne »
Lasix 40 mg 1x/j	OK
Aldactone 25 mg 1x/j	OK
Cardioaspirine 100 mg 1x/j	« On m'a dit que cela pouvait donner des ulcères … »
Methotrexate 7,5mg 1x/semaine	OK
Autres: - Régime sans sel.	**Autres:** « Le régime sans sel c'est compliqué…Je n'y arrive pas… » « Je prends de temps en temps le Cataflam de mon épouse… quand j'ai trop mal à cause de ma polyarthrite. »

Rappels: Pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque.

β-bloquants

↓ morbidité et la mortalité (COMET, …)

-Pas un effet de classe!!

→ En Belgique 4 β-bloquants sont indiqués:

(bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nebivolol)

-introduction seulement chez le patient stable!

-↑ dose ⇒ dose max recommandée

IECA

↓ morbidité et la mortalité

(CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE)

- Effet de classe

-Effet préventif?

-↑ dose ⇒ dose max recommandée

SARTANS

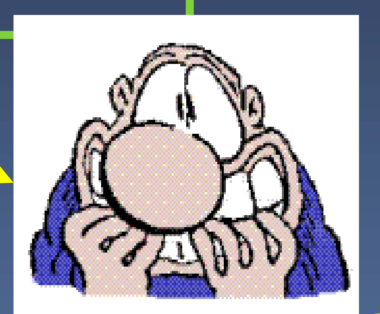
↓ morbidité et la mortalité ?

→Pas > IECA pour la mortalité

(ELITE 1, ELITE 2, Val-HeFT)

→Effets additifs aux IECA ?

(CHARM)



SPIRONOLACTONE

faible effet diurétique

↓ morbidité et la mortalité
(RALES)

- IC sévère : NYHA III et IV

- doses faibles: 12,5-50 mg /j

- ↑K^+

Rem: possible effet de classe et chez patients moins sévères (EPHESUS)

DIURETIQUES (DDA / THIAZIDES)

↓ Rétention hydrosodée

→ ↓ Symptômes

Pas de ↓ de mortalité

Digoxine

Pas de ↓ de mortalité

↓ taux d'hospitalisation (DIG)

-Cc plasm basses (0,5 - 0,8 ng/ml).

Indiquée si: FA, Réponse << aux ô tt

Adaptations de traitement.

Tt R/ par le médecin traitant	Problème selon patient	Adaptations possibles
Kredex 6,25 mg 2x/j	Fatigue →Arrêté	•Reprendre dans 2-3 semaines (**état stable**) •Reprise à petites doses (ex: 3,125 mg 2x/j) → **« Start low and Go slow »** •**Augmentation des doses** (x2) / 2-4 semaines
Coversyl 10 mg 1x/j	Hypotension orthostatique	•Continuer le traitement •Séparer **en 2 prises** de 5 mg ou **prise le soir**
Lasix 40 mg 1x/j	-	•**Continuer le traitement durant la décompensation** (voir ↑) •Par la suite si absence de symptômes congestifs ou de rétention: ↓ dose ou arrêt •Prise de manière intermittente → Adaptation à la volémie (poids)/symptômes
Aldactone 25 mg 1x/j	-	•Continuer le traitement
Cardioaspirine 100 mg 1x/j	Crainte d'ulcères?	•Continuer le traitement •Contrôle des autres facteurs de risque (ex: AINS)

Adaptations de traitement.

Tt R/ par le médecin traitant	Problème selon patient	Adaptations possibles
Methotrexate 7,5 mg 1x/semaine	-	•Ajout d'acide folique 4 mg **1x/semaine** le lendemain de la prise de methotrexate ✓ ↓ E2 gastro-intestinaux mais pas la toxicité hématologique
Prise d'OTC	-	•Prise d'**AINS** à bannir •Consultation chez le rhumatologue pour adaptation du traitement de fond de la polyarthrite. •Recommander l'arrêt de l'automédication sans avis médical ou pharmaceutique (médicaments en vente libre, plantes…)
Pas de statine?	-	•Patient avec antécédent d'IM →Ajout de **statine** en prévention 2aire de IM - ↓ de la mortalité - ↓ risque d'accident vasculaire majeur ✓Indépendant de l'âge, du sexe ou du taux de cholestérol initial des patients ✓Taux de cholestérol limite pas clairement défini.

Mesures non pharmacologiques.

- **Alimentation:**

Régime hyposodé (normal → max 6g/j ou strict → max 3g/j)

⇒ Eviter les erreurs les plus grossières…

- ✓ **Alimentation:**

  -Charcuterie, Fromage
  -Pain avec sel
  -Conserves, confitures industrielles
  -Chips, cacahuètes
  -Sauces et soupes industrielles
  -Boissons gazeuses et certaines eaux minérales...

  ⇒ Si une consommation de 2-3 g en plus du régime est autorisée il est possible de préparer des gélules de NaCl 1g pour faciliter le dosage pour le patient….

- ✓ **Médicaments:** effervescents, autres…

Apports liquidiens: +- 1,5 L/j

Alcool

- **Exercice physique:**

- Patient en décompensation→ repos
- Patient stable → entraînement physique (amélioration des capacités physiques du patient, du stade fonctionnel)

Conseils au patient à la sortie.

Médicament	Indication	Dose Moment de prise	Conseils au patient
Coversyl	**Insuffisance cardiaque** Médicament essentiel de la thérapie (↓ mortalité)	5 mg 2x/j →1x le matin →1x le soir, au coucher	•Attention la dose de médicament a été **divisée en 2 prises** •Prévenir le médecin traitant si **troubles pour uriner, hypotension, toux sèche…**
Lasix	**Odèmes + Rétention d'eau**	40 mg 1x/j Le matin	•Se **peser tous les jours**: Si ↑ > 2 kg sur 2-3 jours →consulter le médecin traitant. •**Précautions durant périodes chaudes ou efforts importants** •Prévenir le médecin traitant si **troubles pour uriner, hypotension, troubles de l'ouïe, signes de déshydratation…**
Aldactone	**Insuffisance cardiaque** Médicament essentiel de sa thérapie (↓ mortalité)	25 mg 1x/j Le matin	-

Conseils au patient à la sortie.

Médicament	Indication	Dose Moment de prise	Conseils au patient
Cardioaspirine	**Prévention infarctus**	100 mg 1x/j Le soir	•Prévenir le médecin traitant si **selles noires**
Zocor	**Prévention infarctus**	20 mg 1x/j Le soir	•Prévenir le médecin traitant si: **douleurs musculaires**
Methotrexate	**Polyarthrite**	7,5 mg 1x/semaine Le dimanche Le matin	•Ce médicament peut donner des nausées, vomissements, perte d'appétit… → prendre des **petits repas fréquents** •Ce médicament peut donner des aphtes → soins de bouche •Prévenir le médecin traitant si: **hématomes ou saignements importants, peau ou yeux jaunes, taches sur la peau…**
Folavit	**Protection tube digestif** (methotrexate)	4 mg 1x/semaine Le lundi Le matin	-

Conseils au patient à la sortie.

Médicament	Indication	Dose Moment de prise	Conseils au patient
Kredex	**Insuffisance cardiaque** Médicament essentiel de la thérapie (↓ mortalité)	3,125 mg 2x/j →1x le matin →1x le soir, au coucher	•Ce médicament sera repris plus tard (**état stable**) •Il sera repris à **petites doses** (ex:3,125 mg 2x/j) et cette dose sera **progressivement augmentée** •**Ne pas arrêter brutalement** → Aggravation des symptômes •Prévenir le médecin traitant si Prévenir le médecin traitant si **palpitations, vertiges, hypotension importantes / invalidantes,↑poids** rapide à introduction ou modification de dose**…** •Pour éviter hypotension orthostatique: **- Ne pas se lever brutalement** -Prise **au repas** si hypotensions importantes

Symptômes et signes cliniques de la décompensation cardiaque.

Critères de l’insuffisance cardiaque.
Critères majeurs
Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée
Distension veineuse
Cardiomégalie
Râles et crépitants
Œdèmes pulmonaires
Galop (B3)
Augmentation de la pression veineuse centrale
Reflux hépato-jugulaire
Critères mineurs
Œdème bilatéral des chevilles
Toux nocturne
Dyspnée d’effort
Epanchement pleural
Hépatomégalie
Tachycardie (> 120 battements/min)
Capacité vitale < 30%
Critère majeur ou mineur
↓ Poids > 4,5Kg en 5 jours sous traitement de l’IC

Classification NYHA de l'insuffisance cardique chronique.

Classification NYHA		
Stade I	▪ Cardiopathie compensée ▪ Pas de signes cliniques d'insuffisance cardiaque ▪ Signes de cardiopathie décelables à l'examen (souffle, cardiomégalie...) ▪ Effort normal possible ▪ Travail normal possible	Stades asymptomatiques
Stade II	▪ Signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice soutenu ▪ Effort mal supporté (essoufflement) ▪ Toux lors d'effort violent	Stades symptomatiques : Insuffisance Cardiaque Congestive
Stade III	▪ Signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice modéré ▪ Intolérance à l'effort ▪ Toux et essoufflement au moindre effort ou la nuit ▪ Fatigue, dyspnée	
Stade IV	▪ Signes d'insuffisance cardiaque au repos ▪ Aucun effort possible ▪ Toux et dyspnée au repos ▪ Signes d'insuffisance cardiaque globale (ascite grave, œdème pulmonaire marqué) ▪ Pouls faible (bas débit)	